



抗菌ペプチドを用いた「腸内細菌叢の異常」の改善に

世界ではじめて成功

研究成果のポイント

- ・R-Spondin1*¹と呼ばれる腸の粘膜の細胞を増殖させるタンパク質が、腸内で高い殺菌作用をもつα-ディフェンシンを分泌するパネト細胞を増殖させ、α-ディフェンシンの分泌量を増加させることを発見。
- ・R-Spondin1 や遺伝子組換えα-ディフェンシンを投与することで、腸内の細菌の集まり（腸内細菌叢）の異常を改善することに成功。
- ・腸内細菌叢の異常は、炎症性疾患・アレルギー・がん・肥満などに関連しており、本治療法は、腸内細菌叢の異常に関連する様々な疾患への新しい治療アプローチとして期待される。

研究成果の概要

R-Spondin1 と呼ばれる腸の粘膜の細胞を増殖させるタンパク質が、腸内で高い殺菌作用をもつα-ディフェンシン（抗菌ペプチド）を分泌するパネト細胞を増殖させることを発見しました。R-Spondin1 の投与によって、骨髄移植後の抗菌ペプチド量の低下を改善し、腸内細菌叢の異常を予防することができました。腸内細菌叢の異常の予防効果は、抗菌ペプチドであるα-ディフェンシンの経口投与によっても発揮されました。R-Spondin1 やα-ディフェンシン投与による腸内細菌叢の異常の治療は、腸内細菌叢の異常に関連する様々な疾患の新しい治療アプローチとして期待されます。

論文発表の概要

研究論文名：R-Spondin1 expands Paneth cells and prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease (R-Spondin1 はパネト細胞を増殖させ、移植片対宿主病による腸内細菌叢の異常を予防する)

著者：早瀬英子¹、橋本大吾¹、Clara Noizat¹、小笠原励起¹、高橋秀一郎¹、大東寛幸¹、松岡里湖¹、荒 隆英¹、横山絵美¹、山川知宏¹、江端 浩¹、近藤 健¹、豊嶋崇徳¹、横井友樹²、杉本理菜²、中村公則²、綾部時芳²、平峰里奈³、相沢智康⁴、小椋義俊⁵、林 哲也⁵、森 宙史⁶、黒川 顕^{6,7}、富塚一磨⁸（¹北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室、²北海道大学大学院先端生命科学研究院自然免疫研究室、³北海道大学理学部、⁴北海道大学大学院先端生命科学研究院蛋白質科学研究室、⁵九州大学大学院医学研究科、⁶国立遺伝学研究所生命情報研究センター、⁷東京工業大学大学院生命理工学研究科、⁸協和発酵キリン株式会社 研究開発本部 研究機能ユニット 創薬技術研究所）

公表雑誌：Journal of Experimental Medicine（実験医学に関する国際科学誌）

公表日：米国東部時間 2017 年 10 月 24 日（火）（オンライン公開）

研究成果の概要

(背景)

ヒトの腸の中には数兆もの細菌が分布しています。この腸内の細菌の集まりは腸内細菌叢と呼ばれ、代謝や免疫に重要な役割を担っています。腸は、その表面から抗菌ペプチドという物質を分泌することによって腸管内での病原菌の増殖を抑え、腸内細菌叢を健康に保っています。特に、小腸を病原菌から守る役割を持つパネト細胞が分泌する α -ディフェンシンという抗菌ペプチドは、病原菌に対して高い殺菌作用がある一方、ヒトの体に有益な働きをする共生菌はほとんど殺菌しません。

近年、腸内細菌叢の異常、つまり病原菌の異常増殖や有益な共生菌の喪失が、炎症性疾患・アレルギー・がん・肥満など、様々な病気に関連することが報告されています。特に骨髄移植などの造血幹細胞移植後では、抗菌ペプチドが減り腸内細菌叢に強い異常が起こり、また腸内細菌叢に強い異常がある場合は移植の成功率が低いことが知られています。腸内細菌叢の異常を予防・治療することは、様々な疾患の予防や治療につながると考えられ、盛んに研究されています。

腸内細菌叢の異常を改善するためのこれまでの治療戦略は、プロバイオティクス^{*2}や糞便移植^{*3}といった“有益な菌を投与することによる治療”であり、腸管の環境が変化して抗菌ペプチドがなくなってしまうような病気では、投与した有益な菌が増殖して効果を出すことは難しい可能性があります。また病原菌を殺菌するための抗生物質は、病原菌と共生菌を区別せずに殺菌してしまうため、腸内細菌叢の異常が悪化してしまう可能性もあります。

今回の研究では、 α -ディフェンシンが病原菌と共生菌を区別して病原菌のみを殺菌できる特徴に着目して、 α -ディフェンシンの産生を促進する、もしくは α -ディフェンシンを直接投与することによる、全く新しい治療法を開発しました。

(研究手法)

健康なマウスに R-Spondin1 を投与し、小腸のパネト細胞数と、糞便中の α -ディフェンシンの濃度を測定しました。同様に、骨髄移植をしたマウスを用いて、R-Spondin1 の投与が移植後のパネト細胞の減少や α -ディフェンシンの枯渇を予防できるか検討しました。さらに、R-Spondin1 や遺伝子組換え α -ディフェンシンの投与によって腸内細菌叢の異常が予防できるか、遺伝子レベルでの腸内細菌叢の網羅的解析により評価しました。

(研究成果)

健康なマウスに R-Spondin1 を投与すると、腸の組織幹細胞からのパネト細胞の分化が促進され、パネト細胞数が増加し、 α -ディフェンシン濃度も上昇しました(図 A, B)。この際、健康なマウスの腸内細菌叢は大きくは変化せず、 α -ディフェンシンは共生菌をほとんど殺菌しないことが確認されました。マウスの骨髄移植後には、パネト細胞が減少して α -ディフェンシンも枯渇することが知られていますが、R-Spondin1 を移植時に投与することによって、こうした変化を軽減できました。さらに重要なことに、R-Spondin1 によるパネト細胞や抗菌ペプチドの生成の保護によって、移植後に生じる腸内細菌叢の異常が明らかに改善し、移植後の有害な免疫反応である移植片対宿主病 (GVHD) が改善して、移植後の生存期間が延長しました。

こうした結果は、R-Spondin1 がパネト細胞を増殖させることを世界で初めて証明しました。さらにパネト細胞増殖による抗菌ペプチド生成の促進作用が、腸内細菌叢の異常やそれによって悪化する病気に対する治療法として有用であることを示しています。抗菌ペプチドは、ヒトの体に元来備わって

いる抗菌物質であり、有害な副作用を發揮しないことが予測されます。

次に、抗菌ペプチドである α -ディフェンシンを精製して、移植後のマウスに経口投与することによって、移植後の腸内細菌叢の異常が改善するか検討しました。移植後3日目から7日目という短期間の α -ディフェンシン投与は、腸内細菌叢の異常や移植後の有害な免疫反応を改善させることが判明しました。以上の結果から、移植後のパネト細胞増殖因子や抗菌ペプチドの投与は、有害な病原菌だけを殺菌し有益な共生菌を保護することによって、腸内細菌叢の異常を改善し、それによって生じるGVHDのような有害な免疫反応を抑制して、移植を成功に導くことが示されました。

(今後への期待)

本研究は、ヒトと腸内細菌叢の相互作用を示しました。正常な腸内細菌叢はヒトの健康とバランスのとれた免疫の維持に重要です。これまでも、腸内細菌叢の変化が様々な疾患の病因として複数報告されています。本研究で開発した、抗菌ペプチドの増加や補充を利用した治療法は、副作用が少ないことが予想されるまったく新しく生理的な治療法であり、造血幹細胞移植以外にも、糖尿病、^{こうげん}膠原病、アレルギー、がん等の幅広い病気へも応用が期待されます。

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室 教授 豊嶋崇徳 (てしま たかのり)

TEL : 011-706-7214 FAX : 011-706-7823 E-mail : teshima@med.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.hokudai-hematology.jp/>

【参考図】

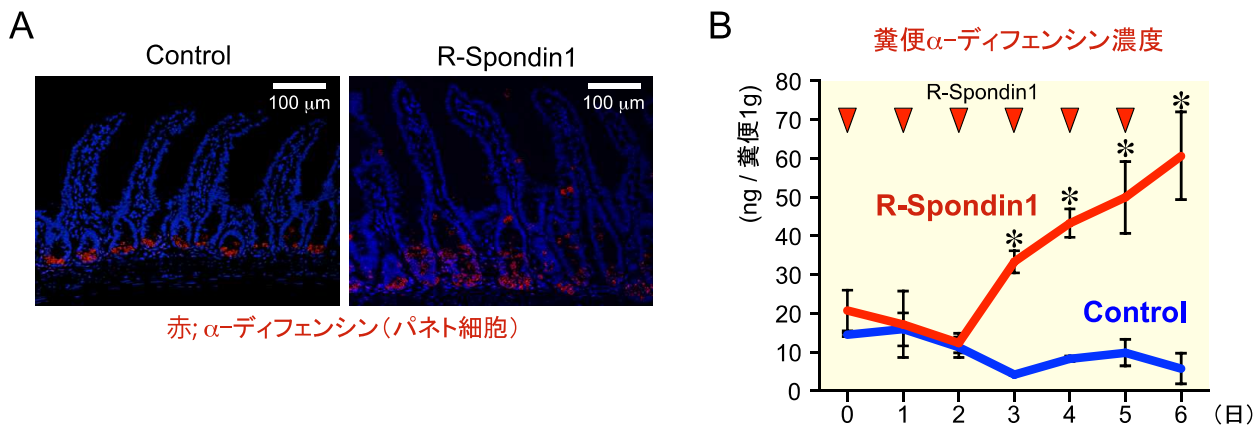


図 : R-Spondin1 によって増加したパネト細胞 (A) と糞便中の α -ディフェンシン濃度 (B)。Control とは、R-Spondin1 を投与していない状況を表す。

【用語解説】

- *1 R-Spondin1 … 腸の粘膜の細胞を増殖させることが報告されているタンパク質。
- *2 プロバイオティクス … 体によい影響を与える微生物 (善玉菌) を含む製品・食品のこと。
- *3 糞便移植 … 健康な人の便を内視鏡で腸内に注入し、健康な腸内細菌叢を移植する治療法。